

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

42333 K/18 B03 MITH 18.09.81
 MITSUI PHARM INC *J58049-315
 18.09.81-JP-146393 (23.03.83) A61k-31/70 C07h-19/06
 low dosage antitumour drugs - based on 5-fluoro-2'-deoxyuridine 3',5'-diester cpds.

B(4-83, 12-G5, 12-G7) 2

071

with high safety coefft. and good prolonged concentration in blood.

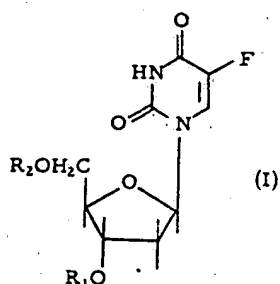
PREPARATION

(I) may be produced as described in Biochemical Pharmacology, 14, 1605 (1965).

EXAMPLE

Mouse leukaemia L-1210 ascites tumour cells (10^5) at 7th day from transplatation were transplanted i.p. into BDF mice. Various cpds. of formula (I) (including comparisons in which R_1 and R_2 are H or $< 6C$ acyl) were administered i.p. once a day for 5 days from 24 hours after transplantation of tumour cells. Dosage for 30% increment of life span in comparison with control gp. is set as ILS_{30} . Dosage for max. life span (Max. ILS (%)) is set as ILS max. ILS max./ ILS_{30} was set as curing coefficient which indicates the safety of the chemicals. (I) have a high antitumour effect at very low dosage level such as 1/10-1/100 that of 5-fluoro-2'-deoxyuridine.

C63-041252 Antitumour drugs contain 5-fluoro-2'-deoxyuridine 3',5'-diesters of formula (I) as active component:



(R_1 and R_2 are the same or different aliphatic acyl or aromatic acyl of $\geq 6C$).

ADVANTAGE

(I) give a high level of antitumour effect at very low dose.

J58049315+

$R_1 = R_2 =$	ILS_{10} (mg.kg ⁻¹ .day ⁻¹)	ILS max.	Max. ILS (%)	Curing coeffic- ient
H	50	100	54	2.0
acetyl	100	300	44	3.0
propionyl	140	300	59	2.1
butyryl	190	300	40	1.6
hexanoyl	2.3	10	38	4.3
palmitoyl	0.45	3.0	56	6.7
benzoyl	0.30	1.0	47	3.3
toluoyl	0.37	3.0	60	8.1
3,5-dichloro- benzoyl	0.25	1.0	45	4.0

(6ppW69).

J58049315

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58-49315

⑬ Int. Cl.³

A 61 K 31/70

// C 07 H 19/06

識別記号

ADU

庁内整理番号

6675-4C

7252-4C

⑭ 公開 昭和58年(1983)3月23日

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑮ 抗腫瘍剤

⑯ 特 願 昭56-146393

⑰ 出 願 昭56(1981)9月18日

特許法第30条第1項適用 1981年7月発行キ
ヤンサー・ケモセラピー・アンド・ファーマ
コロジー、第6巻、第1号、第19~23頁に発

表

⑱ 発 明 者 実吉峯郎

札幌市北区北7条西9丁目中央
第2宿舍2-102

⑲ 出 願 人 三井製薬工業株式会社

東京都中央区日本橋三丁目12番
2号

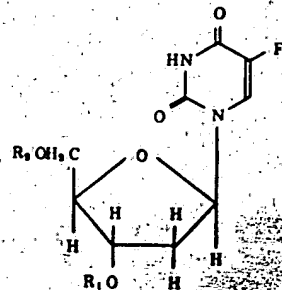
明 細 書

発明の名称

抗腫瘍剤

特許請求の範囲

一般式



但し、式中 R₁、R₂、R₃ は同一または異なる

基であり、R₁、R₂、R₃ はそれぞれ

ヒドロキシ基、メチル基、エチル基、

ベンジル基

腫瘍剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は抗腫瘍剤に関するものであり、本発明の目的は、低用量で高い治療効果を発揮しつつ安全性の高い抗腫瘍剤を提供することにある。

近年、臨床で汎用されている抗腫瘍剤として、5-フルオロウラシル類があり、その有効性に鑑みて新たに種々の5-フルオロウラシル類が開発されつつある。

(1)

しかしながら、5-フルオロウラシル類は、単独として用いる化合物を有効成分とする抗腫瘍剤には、それぞれ一定の治療効果が得られるものの、その効果が低いものが多い。本発明は、

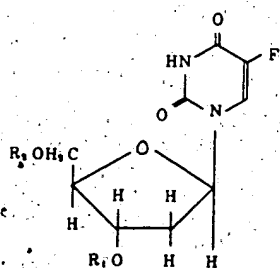
上記の5-フルオロウラシル類と、

上記の5-フルオロウラシル類と、

上記の5-フルオロウラシル類と、

上記の5-フルオロウラシル類と、

すなわち、本発明は一般式



(1)

但し、式中 R_1 、 R_2 は、同一または異なつてよい、 R は炭素数 6 個以上からなる脂肪族アシル基又は芳香族アシル基を表わす。)

示される化合物を有効成分として含有すること
を特徴とする抗腫瘍剤にかかわる。

さらには、上述の一般式〔1〕で示され、カ
マウス白血病Ｌ-1210に対して５-フル
ロー２'-デオキシウリジンの１０倍乃至１００
以上の抗腫瘍効果を有する５-フルオー２'-
デオキシウリジンの３', ５'-ジエステル類か
選ばれた化合物を有効成分として含有するこ

に導入した5-フルオロ-2'-デオキシウリ
ンの3',5'-ジエステル類が抗腫瘍効果を
示用量の $1/10 \sim 1/100$ という極めて低用量で、
の延命効果を示すばかりでなく、安全係数も
く、かつ投与時の体内持続性も顕著にすぐれ
ることが示される。

例えば、3', 5'-ジバルミトイル-5-フル
 コ-2'-デオキシウリジンおよび3', 5'-ジ
 ルオイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリ
 ンは、マウス白血病L-1210を移植した担
 体の延命日数を30%増加させるに要す
 る量(1LS₅₀)が同じ延命効果を示す。フ
 ルオロ-2'-デオキシウリジンの1/100以
 下(それぞれ0.45、0.37mg/kg/日)と最
 低用量でよく、また最大延命効果を得る
 ための投与量(1LS₅₀)は、フルオロ-2'-

とを特徴とする抗腫瘍剤に関する

本発明の化合物は著しく低用量で高水準の抗腫瘍作用を示す有用な医薬化合物であり、上述の一般式〔I〕で示される化合物であつて、例えば一般式〔I〕においてRがヘキサノイル基、バルミトイル基、ベンゾイル基、トルオイル基およびパラクロベンゾイル基等である化合物があげられる。

本発明化合物の具体例としては、3',5'-ジヘキサノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、3',5'-ジバルミトイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、3',5'-ジベンゾイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンおよび3',5'-ジクロロベンゾイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンなどがある。

本発明によれば、一般式〔I〕で示される化合物は、抗腫瘍効果をマウス白血病L-1210を移植した担癌マウスの延命効果で調べると、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンあるいは炭素数6個未満の脂肪族アルキル基、および5'部

シリジンのそれぞれ 3.3 倍、4 倍と安全性も高い。

また、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンが5分程度の血中半減期をもつて、著しく早期に血中より消滅するのに対して、両化合物は投与後の血中濃度においても、腫瘍細胞の増殖を阻止するに足る5-フルオロ-2'-デオキシウリジン活性濃度を48時間以上持続するという特徴が見い出されており、両化合物の高い抗腫瘍効果を裏付けている。

なお、本発明の化合物には公知化合物が含有

九丁の、門外は、

6-7/10 R-2'-7/10 R-2'

100-443888-100

100

1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 2679, 26

1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 2679, 26

1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 26

キシウリジンが抗腫瘍効果を示す10~40 mg/kg/日の投与量の範囲で活性測定を試みているだけで、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンに比べて有意に高水準の抗腫瘍効果を有する有用性の高いものであることを見出すには至っていない。

本発明の化合物はいずれも本発明者らによつてはじめて上述の如く低用量で高度の有用性を示すことが見い出され、医薬としての適用価値があることがわかつた。

本発明の化合物は、例えば、バイオケミカルファーマコロジー、第14巻、1605頁、1965年に示されている如く、いずれも公知の方法で容易に合成することが出来る。かくして得られる本発明の化合物は医薬として適用する場合には経口もしくは非経口的に投与することが出来る。経口投与の場合には、例えば、錠剤、散剤、カプセル、顆粒剤等とすることが出来、また非経口的に投与する場合には、例えば、注射用製剤もしくは坐剤として適用することが出

来る。また、製剤化にあつては本発明の物を2種以上配合させることも可能であり与にあつて、本発明の化合物を1種のみあるいは2種以上を適宜選んで併用投与することも出来る。

かかる種類の投与剤型の中に配合させる本発明の化合物の量は、3',5'部位のエステル類に応じて特性が異なるので、特に限定することが出来ないが、臨床用量は1人1日当り~5000mgの範囲が望ましい。

以下に実験例、実施例をもつて、本発明の内容を具体的に説明する。

実験例1

5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、5'-ジエステル類の抗腫瘍活性

本発明の化合物3',5'-ヘキサノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、シバルミトイル-5-フルオロ-2'-キシウリジン、3',5'-ジベンゾイル-

フルオロ-2'-デオキシウリジン、3',5'-ジトルオイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンおよび3',5'-ジクロロベンゾイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンについて、マウス白血病L-1210に対する抗腫瘍効果を親化合物の5-フルオロ-2'-デオキシウリジンおよび炭素数6個未満の脂肪族アシル基を配した3',5'-ジアセチル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、3',5'-ジプロピニル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、3',5'-ジブチリル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンと比較した。

移植7日目のマウス白血病L-1210腹水腫瘍細胞10⁶個をBDF₁マウス(6.1~8.2g、1群15匹)の腹腔内に移植し、大群に分れた。

腫瘍細胞移植7日後、各群の1匹ずつに、腫瘍細胞移植7日後、各群の1匹ずつに、

加割合で示した。

すなわち、対照群に比し30%生存期を延長させるに要する薬剤投与量を、ILS₃₀、最大延命率(Max. ILS(%))を示すに投与量をILS_{max}として表わした。ILS_{max}/ILS₃₀を治療係数として薬剤の安全性を示す指標とした。

結果は表1の通りである。

本発明の化合物はいずれも5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの1/10乃至1/100という極めて低用量で高い抗腫瘍効果を示し、また安全性も極めて高かった。

表1 5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの3',5'-ジエステル類の抗腫瘍活性

化 合 物	抗腫瘍活性		Max. ILS	市販 保数
	ILS ₅₀	ILS _{max}		
(mg·Kg ⁻¹ ·day ⁻¹)				
5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	50	100	54	2.0
3',5'-ジアセチル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	100	300	44	3.0
3',5'-ジプロピオン-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	140	300	59	2.1
3',5'-ジブチル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	190	300	40	1.6
3',5'-ジヘキサノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	2.3	10	38	4.3
3',5'-ジシクロヘキシル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.45	3.0	56	6.7
3',5'-ジシクロヘキシル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.30	1.0	47	3.3
3',5'-ジシクロヘキシル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.37	3.0	60	8.1
3',5'-ジクロロベンゾイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.25	1.0	45	4.0

した。

結果は表2に示す通りである。

本発明の化合物はいずれも腫瘍細胞に対して増殖阻害を示すに足る5-フルオロ-2'-デオキシウリジン活性濃度を著しく長時間維持した。

表2 5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの3',5'-ジエステル類の血中濃度動態

投 与 後 の 時 間		血 中 濃 度 (μM)			
30分	1時間	2時間	3時間	12時間	24時間
0.39	0.022	0.0017	-	-	-
0.19	0.017	0.0034	-	-	-
0.97	1.56	0.48	0.034	0.0122	0.0051
0.21	0.17	0.047	0.032	0.022	0.022
0.15	0.12	0.074	0.049	0.044	0.044

実験例2

5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの3',5'-ジエステル類の血中濃度動態

本発明の化合物3',5'-ジヘキサノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、3',5'-ジバルミトイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンおよび3',5'-ジトルオイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンについて、マウスにおける血中濃度動態を5-フルオロ-2'-デオキシウリジンおよび3',5'-ジアセチル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンと比較した。

薬剤は生理食塩水に溶解し、BDF₁マウスに40 μM/Kg (5-フルオロ-2'-デオキシウリジン当量換算)の投与量で腹腔内投与し、投与後15分、30分、60分および2、3、12、48時間に採血した。得られた血漿中の5-フルオロ-2'-デオキシウリジン活性濃度は in vitro のマウスリンパ腫L-5178 Y細胞の増殖阻害割合によりバイオアッセイ

つきに本発明の抗腫瘍剤の処方を実施例で示す。

実施例1 錠剤

本発明の化合物	5.0 mg
乳糖	5.0 mg
コーンスターチ	3.0 mg
カルボキシメチルセルロース	1.0 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.7 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg
計	20.0 mg

本錠剤は通常行われるフィルムコーティングを行つても差支えなく、さらに糖衣を行うこともできる。

実施例2 カプセル剤

本発明の化合物

乳糖

結晶セルロース

ステアリン酸マグネシウム

計

実施例3 顆粒剤

本発明の化合物

乳糖

エチルセルロース

コーンスターチ

カルボキシメチルセルロースカルシウム

ステアリン酸マグネシウム

計

実施例4 注射剤

本発明の化合物の水溶液 (pH 6.0~7.5) で1 mlに本発明の化合物0.3 mg~100 mgを含む。

特許出願人

三井製薬工業株式会社